

ACTA

PHARMACEUTICA HUNGARICA

2.

2015

APHGAO 85, (043) 41–80. (2015)

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata



A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Értesítője címmel megindította Lipták Pál 1925-ben

Az elektroporlasztás elmélete és gyakorlata a szemcseméret csökkentésben

SZUNYOGH TÍMEA, AMBRUS RITA, SZABÓNÉ RÉVÉSZ PIROSKA*

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Intézet, Szeged, Eötvös utca 6.

*Levelezési cím: revesz@pharm.u-szeged.hu

Summary

SZUNYOGH, T., AMBRUS, R., SZABÓ-RÉVÉSZ, P.: *Theory and practice of electrospray crystallization in particle size reduction*

Nowadays, one of the most challenges for the researchers is the formulation of poorly water soluble drugs. Reduction of particle size of active agents to submicron range could result in a faster dissolution rate and higher bioavailability. Integration as crystallization process is an often used particle size decreasing technique. The aim of this study was to show the theoretical background and practical application of the electrospray crystallization as an innovative particle size decreasing technique. Our model drug was the niflumic acid (NIF), which belongs to the BCS Class II. After the optimization of the process parameters, the physico-chemical properties of the samples were characterized. Particle size and shape were visualized by scanning electron microscopy (SEM). Crystalline state of NIF and the samples were investigated using differential scanning calorimetry (DSC) and X-ray powder diffraction. Physico-chemical properties were determined using dissolution test from simulated media. The electrospray crystallization resulted in particle size reduction but the aggregation of nanonized NIF crystals (NIF-nano) could not avoid without excipient. Aggregates with poor secondary forces are suitable for production of the interactive physical mixture. It was found that NIF-nano could be well distributed on the surface of the mannitol as carrier and the Poloxamer^R protected the NIF-nano crystals (320 nm) from aggregation. Consequently, the physical mixture resulted in product with higher polarity, better wettability and faster dissolution rate of NIF as raw NIF or NIF-nano.

Keywords: niflumic acid, particle size decreasing, electrospray crystallization, nanonization

Összefoglalás

Napjainkban az egyik legnagyobb kihívást a rossz vízoldékonyságú hatóanyagok formulálása jelenti. A hatóanyag szemcseméretének nanométer-tartományba történő csökkentésével javíthatjuk annak oldódási sebességét és biohasznosíthatóságát. Az integráló eljárás gyakran alkalmazott szemcseméret-csökkentő művelet, ami lényegében a hatóanyagok kristályosítását jelenti. Jelen tanulmány célja az elektroporlasztásos kristályosítás, mint innovatív szemcseméret csökkentő eljárás elméleti hátterének, valamint gyakorlati jelentőségének bemutatása. Kutatócsoportunk által választott modell anyag a BCS II. osztályba tartozó nifluminsav (NIF) volt. Az eljárási paraméterek optimalizálását követően az előállított nanométerű részecskék fizikai-kémiai tulajdonságait vizsgáltuk. A részecske méretét és morfológiát pásztázó elektronmikroszkóppal (SEM), termikus viselkedését differenciál pásztázó kalorimetriával (DSC), valamint szerkezetét porröntgen diffrakció (XRPD) segítségével határoztuk meg. Megállapítottuk, hogy az elektroporlasztásos eljárás alkalmas a szemcseméret csökkentésére, azonban segédanyag nélkül a nanonizált NIF (NIF-nano) kristályok (320 nm) aggregációja nem kerülhető el. A laza, kevés kötőerővel rendelkező aggregátum viszont alkalmas interaktív fizikai keverék előállítására. Az eredmények azt mutatták, hogy a NIF-nano jól elosztható a hordozó anyagok (mannit és Poloxamer^R) felületén. Ebből adódóan, a fizikai keverék nagyobb polaritású, jobb nedvesedési sajátsággal rendelkező terméket eredményez, amiből a hatóanyag kioldódása is gyorsabb volt, mint a kiindulási NIF vagy a NIF-nano mintákból.

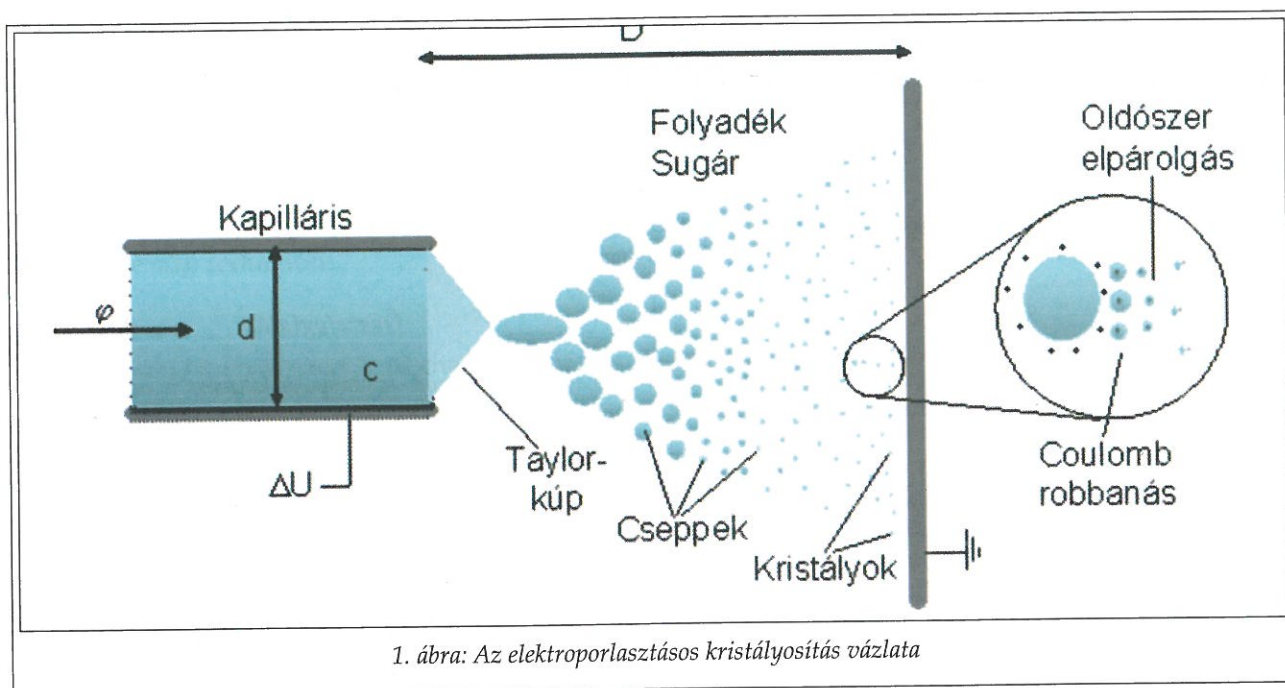
Kulcsszavak: nifluminsav, szemcseméret csökkentés, elektroporlasztásos kristályosítás, nanonizálás

1. Bevezetés

Napjainkban a modern gyógyszerkutatás és a gyógyszertechnológia egyik legfontosabb feladata a hatóanyagok tulajdonságainak javítása a preformuláció során. Az utóbbi időben a mikrométer-tartomány alatti részecskék előállítását egyre nagyobb érdeklődés övezi, mind laboratóriumi, mind ipari méretekben. A szemcseméret csökkentése által a hatóanyagok oldódási sebessége növekszik, ami a biológiai hasznosulás növekedését

eredményezheti. Ez nagyon fontos tényező, mivel a hatóanyagok nagy része nagyon rosszul vagy egyáltalán nem oldódik vízben. A hatóanyagok nanonizálására az irodalomban sokféle alternatíva létezik, pl.: precipitáció, őrlés, nagynyomású homogenizátor, szuperkritikus folyadéktechnológia vagy porlasztva szárítás alkalmazása. Használhatunk vizes közeget, vízzel elegyedő folyadékot, valamint száraz körülmények között is előállíthatjuk a megfelelő szemcseméretű részecskéket.

Az iparban az elektroporlasztásos technológiát



leginkább különböző felületek bevonására, valamint festésére alkalmazzák. Az elektroporlasztásos kristályosítás ígéretes és költség-hatékony eljárás a szemcseméret nanoméret tartományba csökkentésére, a gyógyszer technológia területén is egyre inkább előtérbe kerül, mint mikro-, és nanorészecskék előállításának módszere, amelynek használatával megváltozott fizikai-kémiai tulajdonságokkal rendelkező részecskék állíthatók elő, a megnövelt felületnek köszönhetően.

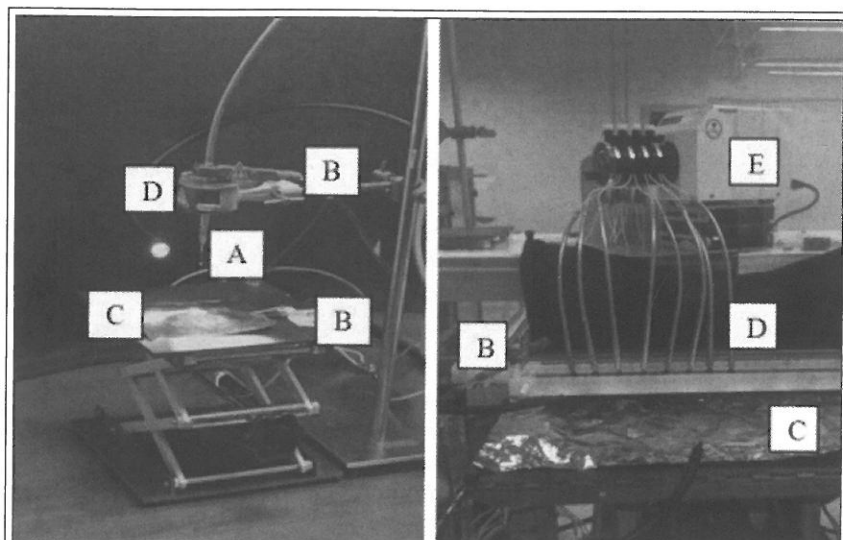
Jelen tanulmány célja az elektroporlasztásos kristályosítás elméleti és gyakorlati vonatkozásainak bemutatása, valamint egy modell hatóanyag, a nifluminsav szemcseméretének nanoméret tartományba csökkentése.

2. Az elektroporlasztásos kristályosítás gyógyszer technológiai vonatkozásai

Az 1. ábrán az elektroporlasztásos kristályosítás vázlata látható. Az szerves oldószerben feloldott hatóanyag kapillárison keresztül jut az ionforrásba, ahol nagy feszültség alkalmazása, porlasztó gáz és fűtés segíti az ionizációt. A kapilláris és a vele szemben elhelyezkedő ellenelektrod között elektrosztatikus tér jön létre és ennek következtében a kapillárisból kilépő folyadék, töltéssel rendelkező cseppekre esik szét. A folyamatot leginkább befolyásoló paraméterek az alábbi betűkkel vannak jelölve: fúvóka átmérője (d), áramlási sebesség (ϕ), kezdeti oldat koncentráció (c), feszültség különbség (ΔU), kapilláris és a földelt tálca távolsága (D).

A folyamat során első lépésként a fém kapillárisban levő folyadék feszültség indukálásával vezetőképpé válik. Ha az alkalmazott feszültség eléri egy bizonyos határértéket, a folyadék kúp formában jelenik meg a kapilláris végén, ami meghatározott szögben jelentkezik. Ezt Taylor kúpnak nevezzük. Ha tovább növeljük a feszültséget, az elektrosztatikus erők legyőzik a felületi feszültséget, a kúp elválik a kapilláris falától és folyadéksugarat bocsát ki a földelt tálcára. Ezeknek a cseppeknek a mérete körülbelül $15\ \mu\text{m}$, egyenletes töltésséggel rendelkeznek, negatívak vagy pozitívak, taszítják egymást, így az aggregáció elkerülhető. A folyamat során az alkalmazott oldószer elpárolog, ezáltal a szemcsék térfogata csökken, de a töltés változatlan marad, aminek következtében a térfogat/töltés arány csökken. Amikor az elektrosztatikus erők legyőzik a felületi feszültséget a cseppek szétszakadnak, ezáltal a felületük megnövekszik. Ezt a folyamatot Coulomb-hasadásnak nevezik. Amikor az összes oldószer elpárolog, nano/mikro-kristályok keletkezésére van mód [1-3].

Az egy fúvókás (single nozzle) készülék (2. ábra bal oldala) a paraméterek beállítására szolgál, majd nagyobb mennyiségű termék előállításához a több fúvókás modell (2. ábra jobb oldala) alkalmazható (eight nozzle system). A folyadéksugarat egy egyszerű orvosi fecskendő alkalmazásával bocsátjuk ki, amire a fúvóka (A) és a magas feszültséget szolgáltató elektród (B) kapcsolódik. Végül tartalmaz a rendszer egy fém lemezt, (pl.: alufólia), ami a földelt tálcához (C) kapcsolódik. A



2. ábra: Az elektroporlasztó készülék felépítése

fúvóka rögzítésére szolgáló eszközt D betűvel jeleltük. A perisztaltikus pumpa a jobb oldali képen látható (E).

Az irodalomban számos esetben leírták már az elektroporlasztásos kristályosítást. Az alkalmazott anyagokat és a keletkezett részecskék méretét az *I. táblázat* szemlélteti.

Sample és Bollini [4-6] bebizonyították, hogy a folyadék viszkozitása befolyásolja a folyadéksugár szélességét, és frekvenciáját. Alacsony viszkozitású folyadékok pl. víz esetében könnyebb a cseppképzés.

dottak két anyagot 3-1000 µg/ml koncentrációban.

Gomez és munkatársai [11] az elektroporlasztásos kristályosítás segítségével monodiszperz és biológiailag aktív inzulin részecskéket állítottak elő. Az inzulint etanol és víz elegyében oldották fel, majd az inzulin receptorhoz való kötődését vizsgálták.

Kaerger és Price [12] 1-5 µm nagyságú paracetamol részecskéket állítottak elő elektroporlasztás alkalmazásával. Szerves oldószerként etanolt használtak. Az eljárás során a hatóanyag kémiai tulajdonsága nem változott.

I. táblázat

Elektroporlasztással előállított termékek különböző paraméterek használatával

Folyadék/ Szuszpenzió	Kapilláris anyaga és átmérője	Frekvencia	Feszültség	Folyadék sugár	Részecske vagy cseppméret	Ref.
Desztillált víz	Rozsdamentes acél 53 µm	10-27 kHz	4,5 kV (15 mm)	21-34,4 ml/h (20.000 csepp/s)	28-120 µm (cseppek)	[4-6]
Dextrán vizes oldata	0,23 mm (forgó többfúvókás rendszer)	2-4,5 kHz (800- 3000 rpm)	3,6 kV+4kV (10 mm)	14,5 l/h (100 fúvókára)	100-150 µm (szilárd részecskék)	[7-8]
Dextrán vizes oldata	0,23 mm (forgó többfúvókás rendszer)	2-4,5 kHz (800- 3000 rpm)	4-7 kV+1,5 kV (10 mm)	0,14 l/h	80-120 µm (cseppek)	[7-8]
Nátrium szilikát oldata	Üveg 10 µm	5-45 kHz (mechanikai vibráció)	-	18-30 µl/h	50-250 µm (szilárd részecskék)	[9]
Biológiai molekulák	Olvasztott szilícium oxid 9 µm	Egyenáram	1,8 kV	3,6 µl/h	3 nm (biológiai molekulák)	[10]
Insulin	0,15 mm	-	5 kV	0,23 mg/h	88-117 nm (insulin részecskék)	[11]
Paracetamol	Rozsdamentes acél 16 mm	Egyenáram	105 kV	4,2 µl/h	1-5 µm	[12]

3. Kísérleti rész

Az általunk választott modell anyag a nifluminsav (NIF), amely rossz vízdékonyságú, BCS II. csoportba tartozó nem szteroid gyulladáscsökkentő, fájdalomcsillapító farmakon. Kutatócsoportunk korábban már foglalkozott a NIF oldódási sebességének növelésével, elsősorban a szemcseméret csökkentésével, majd ciklodextrin és polyvinylpirrolidon használatával értünk el gyorsabb hatóanyag kioldódást [13-16]. Nedves őrlés, valamint oldószer evaporációs és oldószer diffúziós technológiák segítségével 5 μ m-es NIF részecskéket állítottunk elő. Ez utóbbi esetekben a Poloxamer 188 és a mannit volt az alkalmazott segédanyag [17-18].

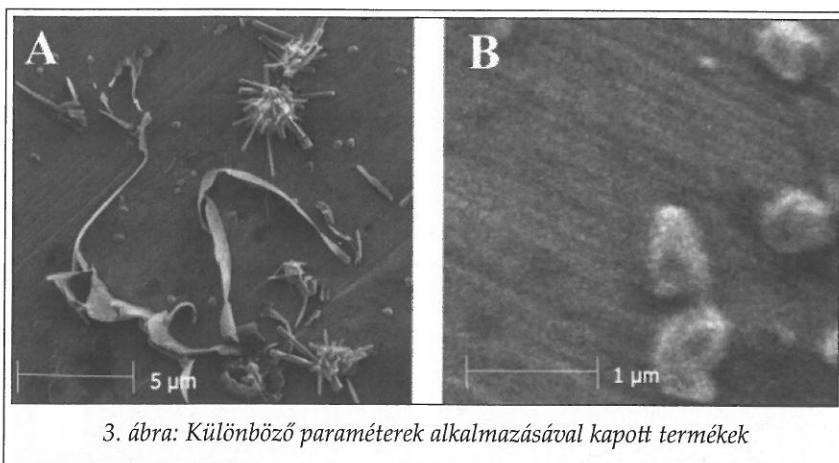
3.1. Anyagok

Felhasznált anyagok: Nifluminsav (NIF): Richter G. Gyógyszergyár (Budapest, Magyarország); Nanoméretű nifluminsav (NIF-nano): TNO (Rijswijk, Hollandia); β -D Mannit (M): Hungaropharma (Budapest, Magyarország); Poloxamer 188 (P) (polietilén-polipropilén glikol): Fluka, (Ljubljana, Szlovénia); Aceton: VWR International (Fontenay-sous-Bois, Franciaország).

3.2. Elektroporlasztással végzett előkísérletek nanoméretű NIF előállítása céljából

Az elektroporlasztásos kristályosítás kivitelezéséhez a NIF-et acetonban oldottuk fel. A NIF acetonban való oldékonysága fontos paraméter a rendszer működése szempontjából. A hatóanyag acetonban való oldékonysága 110 mg/ml, ami nagy koncentrációt jelent a hatóanyagot tekintve, s ebből adódóan a fúvókák könnyen eldugulhatnak. Tehát kisebb koncentrációjú oldat készítésére volt szükség. A termék előállítás szempontjából a másik fontos paraméter a kapilláris átmérője és a földelt tálcától való távolsága volt. Ezen paraméterek változtatása, mind a kibocsátott folyadéksugár szélességére, mind a keletkezett részecskék alakjára és méretére hatással van. A különböző paraméterek alkalmazásával előállított termékeket a 3. ábrán láthatjuk.

A $d=0,41$ mm, $\phi=1,8$ ml/h, $c=25$ mg/ml, $\Delta U=+4$ kV and $D=20$ mm értékek alkalmazásával pálcika



3. ábra: Különböző paraméterek alkalmazásával kapott termékek

alakú képződmények keletkeztek (3/A ábra). A módosított paraméterek alkalmazásával, vagyis $d=0,33$ mm, $\phi=1,8$ ml/h, $c=20$ mg/ml, $\Delta U=+4,7$ kV and $D=17$ mm mellett, sokkal kisebb kerekded terméket kaptunk (3/B ábra). A kitermelési sebesség 150 mg/h volt mindkét esetben.

Az elővizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy az optimális NIF koncentráció, amellyel megfelelő alakú és méretű, aggregációtól mentes szemcsék állíthatók elő, 19-20 mg/ml volt.

3.3. Termékek előállítása

Eltávolítva a földelt tálcáról a keletkezett nanoméretű NIF-et, a kristályok 20-30 μ m-es csoportokban tapadtak össze. Az aggregáció elkerülése érdekében M és P alkalmazásával interaktív fizikai keverékeket (ható-, illetve segédanyagok aránya NIF-M-P=1:2,5:0,25) állítottunk elő. Turbula keverő alkalmazásával, 50-es fordulatszámmal és 10 perc keverési időt alkalmazva (Willy A. Bachofen Maschinenfabrik Basel, Svájc). A termékek összetételét a II. táblázat tartalmazza.

Az M, mint vivőanyag, biztosítja a NIF homogén eloszlását a rendszerben, a P pedig stabilizáló, nedvesedést elősegítő segédanyag, a hatóanyag aggregációját gátolja.

A referencia termékeket (fizikai keverék-PM), mind a NIF, mind az elektroporlasztással előállított NIF-nano esetében elkészítettük (NIF-PM és NIF-nano-PM).

II. táblázat

Termékek összetétele

	NIF	M	P
NIF	1	-	-
NIF-PM	1	2,5	0,25
NIF-nano	1	-	-
NIF-nano-PM	1	2,5	0,25

4. Vizsgálati módszerek

4.1. Morfológia, szemcseméret-megoszlás

A termékekben levő NIF szemcsék morfológiáját pásztázó elektronmikroszkóppal (SEM) vizsgáltuk (Hitachi S4700, Hitachi Scientific Ltd., Japán). A szemcsék bevonása a Bio-Rad Sc 502 (VG Microtech, Anglia) készülékkel történt, a termékek felületén az elektromos vezetés kiváltására 1,3-13 mPa nyomású levegőt alkalmaztunk.

A szemcsék méretét az ImageJ program (ImageJ Software, National Institute of Health) segítségével kalkuláltuk a pásztázó elektronmikroszkópos felvételek használatával.

4.2. Szerkezeti jellemzők

A termékek termoanalitikai viselkedését Mettler Toledo STAR[®] termoanalitikai készülékkel (Mettler Inc., Schwerzenbach, Svájc) határoztuk meg. A DSC (differenciál pásztázó kalorimetria) méréseket argon gáz átfolyatásával (10 l/óra) végeztük. (2–5 mg-os minta, 25–300°C, 5°C/perc fűtési sebesség.)

A mintákban levő hatóanyag kristályos jellegét porröntgen diffraktométerrel határoztuk meg (Bruker D8 Advance por-röntgen diffraktométer, Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Germany). Mérési paraméterek: Cu ($K\alpha=1,5405 \text{ \AA}$), 30kV, 15 mA.

4.3. Fizikai-kémiai sajátosságok

A nedvesedési peremszög, felületi szabadenergia (γ), illetve a polaritás meghatározásához 0,15 g terméket Perkin Elmer hidraulikus préssel 1 tonna erővel préseltük pasztillává, majd felszínükre poláros, illetve apoláros oldószert cseppentettünk. A nedvesedési peremszög változása 1-30 másodpercig került detektálásra Dataphysics OCA 20 készülékkel (Dataphysics Inc. GmbH, Németország), majd a Wu összefüggés [25] alkalmazásával, a vizsgált minták felületi szabadenergiát (γ) a poláros és apoláros komponens felületi szabadenergiájának összegéből kalkuláltuk. A vizsgálatok során használt oldószerek, a desztillált víz ($\gamma^p=50,2 \text{ mN/m}$, $\gamma^d=22,6 \text{ mN/m}$) és a dijudmetán ($\gamma^p=1,8 \text{ mN/m}$, $\gamma^d=49 \text{ mN/m}$) voltak. A po-

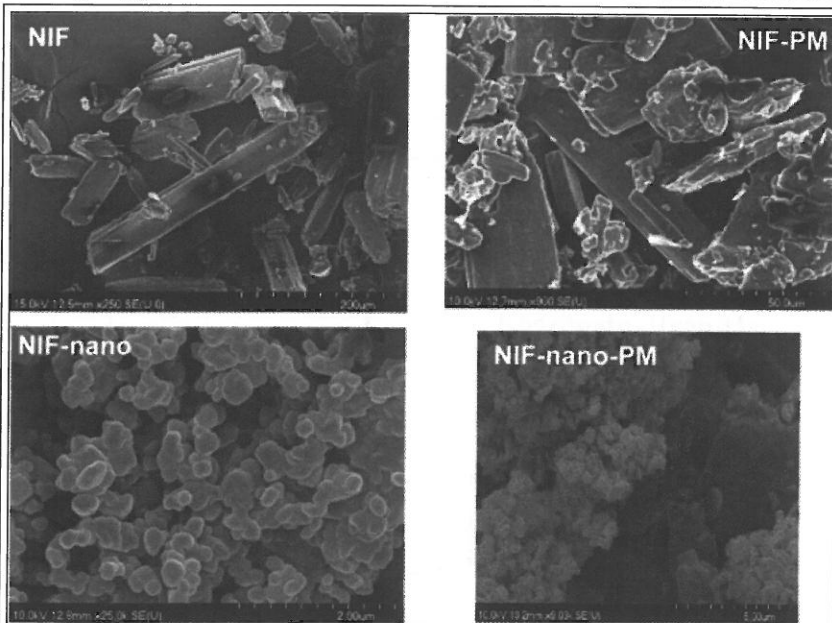
laritás kiszámítása a γ^p és a γ értékekből a $(\gamma^p/\gamma)*100$ képlet segítségével történt [26].

A termékek kioldódását a Magyar Gyógyszerkönyvben is hivatalos forgólapátos kioldókészülékkel (Pharmatest forgólapátos kioldókészülék, Hamburg, Germany) határoztuk meg. 14 mg NIF-et tartalmazó terméket az 50 ml 37 °C-os gyomornedvbe, illetve bélnedvbe helyeztünk, mert bár a NIF nagy része bélből szívódik fel, kismértékű felszívódás gyomorból is tapasztalható (fordulatszám 100/perc). A mintavételt követően, szűrés (0,2 μm , Minisart SRP 25, Sartorius AG, Göttingen, Németország) és megfelelő hígítás után, a hatóanyag kioldódását spektrofotométerrel (ATI-Unicam UV2-100 UV/vis spektrofotométer, Cambridge, UK) detektáltuk.

5. Eredmények értékelése

5.1. Morfológia, szemcseméret-megoszlás

Az elektronmikroszkópos felvételeken láthatóak a NIF sima felületű, hasáb alakú 81 μm körüli kristályai. A kristályok alakjában a NIF-PM termék esetében változás nem tapasztalható, kis mértékű szemcseméret-csökkenés azonban itt is megfigyelhető, ami a Turbula keverő hatásának tulajdonítható. Ezzel szemben az elektroporlasztással előállított NIF-nano morfológiája lényeges eltérést mutat a NIF-hoz képest, gömbölyű 500 nm átlagos szemcseméretű kristályokat kaptunk. Eltávolítva a terméket a földelt tálcáról, 20 μm nagyságú aggregátumokba rendeződtek a részecskék, aminek oka a szemcsék



4. ábra: A NIF és a termékek elektronmikroszkópos felvételei

III. táblázat

Az elektroporlasztás szemcseméretre gyakorolt hatása

Hatóanyag	Átlagos szemcseméret (μm)
NIF	86,15
NIF-nano	0,32

töltöttségével magyarázható. A 4. ábrán a termékek elektronmikroszkópos felvételei láthatók.

Az elektronmikroszkópos felvételek alapján elvégeztük a NIF és az elektroporlasztással előállított NIF-nano szemcseméret analízisét. A III. táblázatban látható, hogy az alkalmazott eljárás szignifikáns szemcseméret-csökkenést eredményezett a modell hatóanyag esetében.

5.2. Szerkezeti jellemzők

Felvettük a NIF és az elektroporlasztással előállított nanonizált NIF DSC görbéit, amivel termodynamikai viselkedésüket vizsgáltuk (olvadáspont, kristályosság, polimorfia). Az éles endoterm csú-

csok a minták olvadáspontját jelzi. A NIF olvadáspontjában nagymértékű változás nem tapasztalható, a kiindulási NIF 202,70°C-os olvadáspontjához képest a NIF-nano olvadáspontja 200,37°C-ra csökkent. A NIF-nano esetében megjelenő szélesebb csúcs a felületen feldúsuló töltött részecskék jelenlétének tulajdonítható. Ezek módosíthatják az anyagok fizikai-kémiai tulajdonságait, köztük a kristályosságot is.

Az anyagok kristályossági fokát a termékek görbéiből kapott normalizált integrálokból határoztuk meg. A NIF kristályosságát 100%-nak véve, az elektroporlasztással előállított NIF-nano kristályossága kismértékben csökkent, de 81,93%-ban kristályos formában volt jelen. Ez egyrészt a jelentős szemcseméret-csökkenésnek tulajdonítható, illetve elmondható, hogy a maradék amorf formában van jelen.

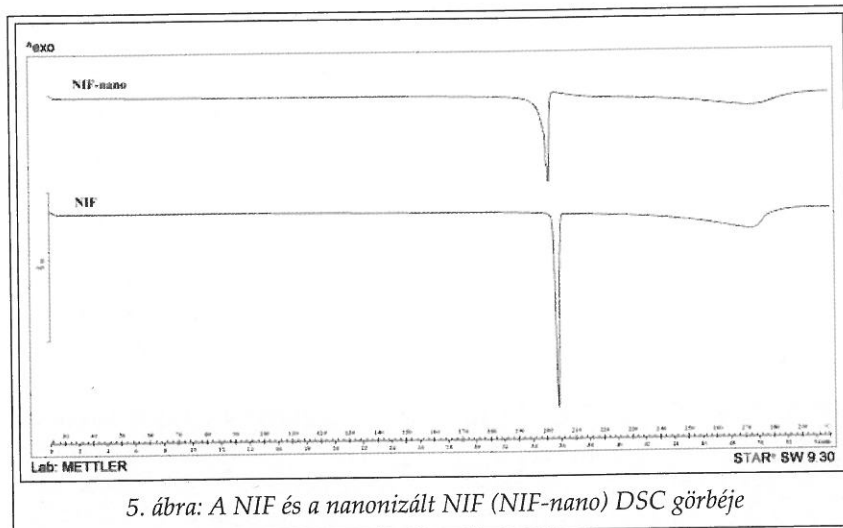
A porröntgen felvételek alapján (6. ábra) megállapítható, hogy a nanonizált nifluminsav esetében a csúcsok intenzitása jelentősen csökkent, azonban

a nifluminsavra jellemző karakterisztikus csúcsok a 8,2, 12,88, 16,16, 23,18, 25,74 2θ értékeknél megtalálhatóak. Az intenzitás csökkenése a nagymértékű szemcseméret csökkenésnek, valamint a 18,07 %-ban jelen levő amorf frakciónak tulajdonítható.

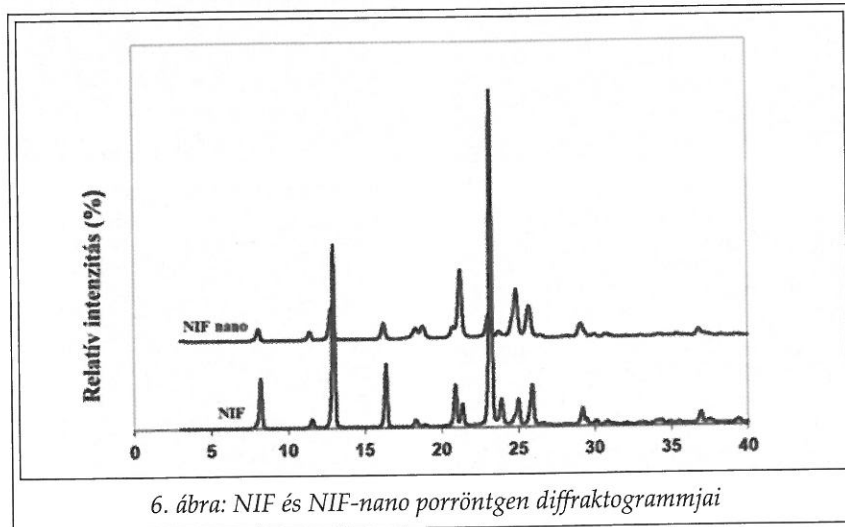
5.3. Fizikai-kémiai sajátosságok

A hatóanyag nedvesedési és polaritási vizsgálata annak lipofil jellegére utal (IV. táblázat). A kiindulási NIF-hez képest a NIF-nano vízben, illetve dijódmétanban mért peremszög értéke nőtt, aminek oka valószínűleg a töltött részecskék határfelületen való feldúsulása. A polaritás 16,10 %-ról 27-30 %-ra történő növekedése a kioldódás kismértékű javulását vetíti előre. A NIF-nano minta esetében nem tapasztalható számottevő változás a nedvesedés tekintetében, a fizikai keverékek (NIF-PM és NIF-nano-PM) azonban hidofil sajátosságot mutatnak, ami nagyrészt a segédanyagok nedvesedést fokozó hatásának tulajdonítható.

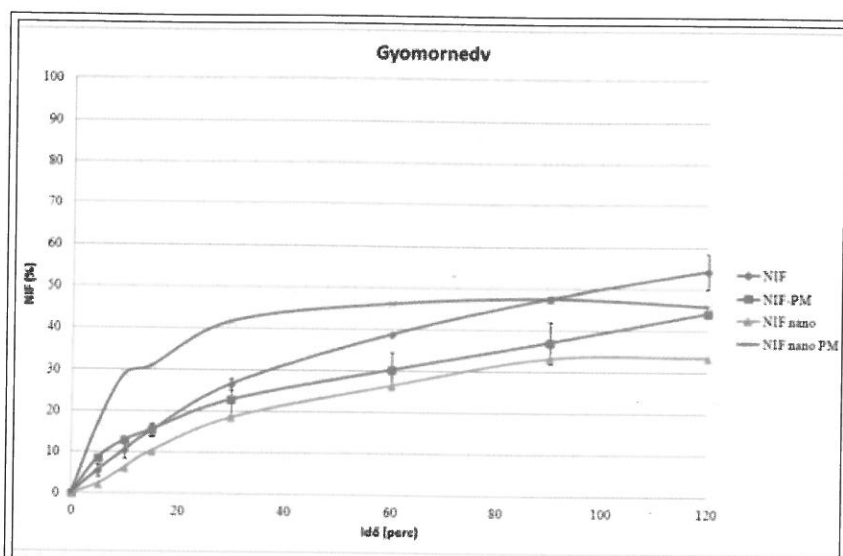
Az *in vitro* kioldódás vizsgálatok



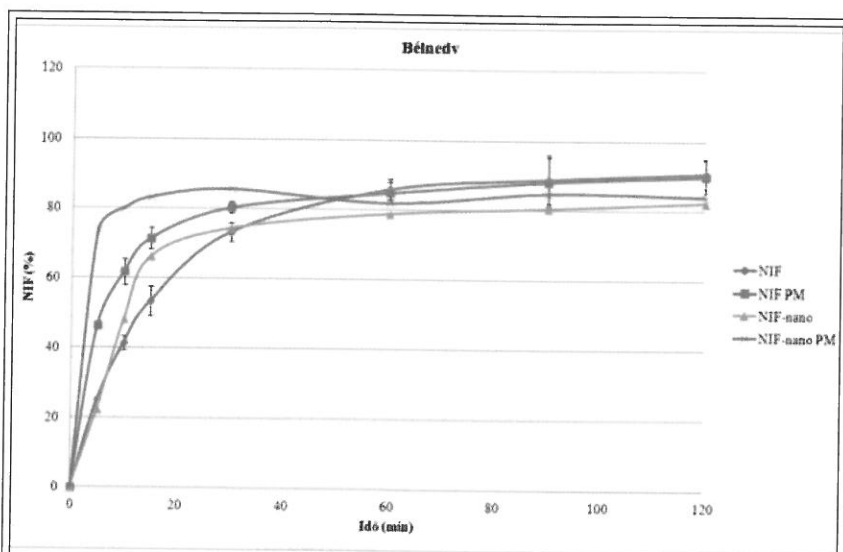
5. ábra: A NIF és a nanonizált NIF (NIF-nano) DSC görbéje



6. ábra: NIF és NIF-nano porröntgen diffraktogramjai



7. ábra: A NIF és a termékek *in vitro* kioldás vizsgálata mesterséges gyomornedvben (pH=1,2)



8. ábra: A NIF és a termékek *in vitro* kioldódás vizsgálata mesterséges bélmedvben (pH=6,8)

a NIF bélmedvben jobb kioldódást mutatott, mint gyomornedvben, mivel az oldékonysága pH függő.

A 7. és a 8. ábra alapján megállapítható, hogy mind gyomornedv, mind bélmedv esetén a NIF-nano-PM minta tekintetében már az első 10 percben 30 illetve 80 %-a kioldódott a hatóanyag-nak.

6. Összefoglalás

Munkánk során egy innovatív technológia, az elektroporlasztásos kristályosítás elméleti hátterét, valamint egy gyenge víz-oldékonyságú modell hatóanyag a NIF fizikai-kémiai tulajdonságainak megváltoztatására irányuló kutatási eredményeket mutattuk be. Azt tapasztaltuk, hogy az eljárási paraméterek, illetve a segédanyagok helyes megválasztásával, a hatóanyag fizikai-kémiai tulajdonságai kedvezően befolyásolhatók, az aggregátumok keletkezése elkerülhető. Az eljárás alkalmazása 320 nm-es kristályok előállítását tette lehetővé. Eredményeink alapján elmondható, hogy a megváltozott szemcseméret kedvező nedvesedést eredményezett, valamint az eljárás alkalmazásával javítható a kioldódás mesterséges gyomor-, illetve bélmedvben is. A segédanyaggal előállított fizikai keverék esetében az első 10 percben a hatóanyag 30 (gyomornedvben), illetve 80 %-a kioldódott (bélmedvben).

IV. táblázat

Nedvesedési tulajdonságok vizsgálata

Minták	Θ_{viz} [°]	$\Theta_{\text{dijódmetán}}$ [°]	γ [mN m ⁻¹]	Polaritás [%]
NIF	81,0	32,4	47,45	16,10
NIF-PM	39,9	26,2	56,36	28,34
NIF-nano	96,5	33,0	54,35	27,86
NIF-nano-PM	31,4	17,4	58,23	30,10

eredménye alapján megállapítható, hogy a segédanyagok megnövelték az oldódási sebességet. A NIF nanonizálása önmagában nem eredményezett számottevő változást annak oldódásában. Ennek oka valószínűleg a 20-30 μm -es aggregátumok jelenléte.

Az eredmények alapján az is elmondható, hogy

Köszönetnyilvánítás

A munka a Bolyai János kutatási ösztöndíj támogatásával valósult meg (2014-2017).

IRODALOM

1. Jaworek A.: Powder Techn. Vol. 176, 18-35 (2007).
2. Ambrus R., Radacsi N., Szunyogh T., Heijden A. E. D. M. Van Der, Ter Horst J. H., Szabó-Révész P.: J. Pharm. Biomed. Anal. Vol. 76, 1-7 (2013).

3. Radacsi N., Ambrus A., Szunyogh T., Stankiewicz A. I., Heijden A.E.D.M van der, Ter Horst J. H.: *Crystal Growth Des.* 12(7), 3514-3520 (2012).
4. Sample S. B., Bollini R.: *J. Colloid Interface Sci.* 4,1(2) 185-193 (1972).
5. Bollini R., Sample S. B., Seigal S. D., Boorman J. W.: *J. Colloid Interface Sci.* 51(2), 272-277 (1975).
6. Sato M.: *J. Electrostat.* 15, 237-247 (1984).
7. Sato M.: *IEEE Trans. Ind. Appl.* 27(2), 316-322 (1992).
8. Sato M., Miyazaki H., Sadakata M., Sakaki T.: Production of uniformly sized liquid droplets under applied AC field by means of rotating multinozzle system. 4th Int. Conf. Liquid Atomization and Spray Systems 22-24. Aug. Sendai, Japan, pp. 161-165. (1988)
9. Verma R.L., Bapna R.C., Joshi D.N.: *J. Phys. E: Sci Instrum.* 22(3), 189-190 (1989).
10. Lewis K. C., Dohmeyer D. M., Jorgenson J. W., Kaufman S. L., Zarrin F., Dorman F. D.: *Anal. Chem.* 66(14), 2285-2292 (1994).
11. Gomez A., Bingham D., Juan de L., Tang K.: *J. Aerosol Sci.* 29(5/6), 561-574 (1998).
12. Kaerger J. S., Price R.: *Pharm. Res.* 21(2), 372-381 (2004).
13. Kata M., Ambrus R., Aigner Z.: *J. Inc. Phenom.* 44, 123-126 (2002).
14. Ambrus R., Aigner Z., Catenacci L., Bettinetti G., Szabó-Révész P., Sorrenti M.: *J. Therm. Anal. Calorim.* 104, 291-297 (2011).
15. Ambrus R., Aigner Z., Dehelean C., Soica C., Szabó-Révész P.: *Rev. Chim.* 58, 60-64 (2007).
16. Ambrus R., Aigner Z., Soica C., Peev C., Szabó-Révész P.: *Rev. Chim Vol.* 58, 206-209 (2007).
17. Szunyogh T., Ambrus R., Szabó-Révész P.: *J. Drug Del. Sci. Tech.* 22(4), 307-312 (2012).
18. Szunyogh T., Ambrus R., Szabó-Révész P.: *Acta Pharm. Hung.* 81, 29-36 (2011).

Érkezett: 2015. június 8.